



**University of  
Zurich<sup>UZH</sup>**

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2010

---

## **Neue diagnostische Aspekte bei zystischen Nierenerkrankungen**

Kistler, A D ; Serra, A L

**Abstract:** Zystische Nierenerkrankungen stellen sowohl ätiologisch als auch klinisch eine heterogene Krankheitsgruppe dar, welche viele seltene und einige wenige häufige Entitäten umfasst. In der Erwachsenenephrologie ist die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) aufgrund ihrer Häufigkeit wie auch des oft zur Dialysepflichtigkeit führenden Verlaufes die wohl bedeutendste zystische Nephropathie. In den letzten Jahren wurden nicht nur im Verständnis der ADPKD-Pathogenese sondern auch in diagnostischer Hinsicht wesentliche Fortschritte erzielt. Nebst revidierter bildgebender Diagnosekriterien gewinnt auch die molekulare Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Die wachsenden Zahl vielversprechender therapeutischer Ansätze, welche derzeit in klinischen Studien getestet werden, verleiht der Screeninguntersuchung neues Gewicht. Der vorliegende Beitrag fasst die wichtigsten Indikationen für bildgebende und molekulare Tests sowie die aktuellen diagnostischen Kriterien für ADPKD zusammen. Die wichtigsten anderen zystischen Nephropathien werden hinsichtlich ihrer diagnostischen Abgrenzung gegenüber ADPKD diskutiert.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-010-0420-7>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-44085>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Kistler, A D; Serra, A L (2010). Neue diagnostische Aspekte bei zystischen Nierenerkrankungen. *Der Nephrologe*, 5(5):375-383.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-010-0420-7>

# Neue diagnostische Aspekte bei zystischen Nierenerkrankungen

Andreas D. Kistler und Andreas L. Serra

---

Englischer Titel: **Novel diagnostic aspects of cystic renal diseases**

Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas Kistler  
Division of Nephrology and Hypertension  
University of Miami Miller School of Medicine  
1580 NW 10th Ave.  
Miami, FL 33136  
USA  
e-mail [akistler@med.miami.edu](mailto:akistler@med.miami.edu)

Autorenfoto



Dr. Andreas D. Kistler

## **Zusammenfassung**

Zystische Nierenerkrankungen stellen sowohl ätiologisch als auch klinisch eine heterogene Krankheitsgruppe dar, welche viele seltene und einige wenige häufige Entitäten umfasst. In der Erwachsenenephrologie ist die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) aufgrund ihrer Häufigkeit wie auch des oft zur Dialysepflichtigkeit führenden Verlaufes die wohl bedeutendste zystische Nephropathie. In den letzten Jahren wurden nicht nur im Verständnis der ADPKD-Pathogenese sondern auch in diagnostischer Hinsicht wesentliche Fortschritte erzielt. Nebst revidierter bildgebender Diagnosekriterien gewinnt auch die molekulare Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Die wachsenden Zahl vielversprechender therapeutischer Ansätze, welche derzeit in klinischen Studien getestet werden, verleiht der Screeninguntersuchung neues Gewicht. Der vorliegende Beitrag fasst die wichtigsten Indikationen für bildgebende und molekulare Tests sowie die aktuellen diagnostischen Kriterien für ADPKD zusammen. Die wichtigsten anderen zystischen Nephropathien werden hinsichtlich ihrer diagnostischen Abgrenzung gegenüber ADPKD diskutiert.

**Schlüsselwörter:** autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), Diagnostik, zystische Nierenerkrankung, Ultraschall, Magnetresonanztomographie (MRT)

## **Abstract**

Cystic renal diseases are a very heterogeneous group of disorders with respect of both, etiology and clinical presentation. They encompass a large number of rare diseases as well as a few very common entities. In adult nephrology, autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most important cystic nephropathy due to its high prevalence and the progressive course, often leading to end stage renal disease. During recent years significant advances have been made not only in the understanding of ADPKD pathophysiology but also regarding diagnostic testing. Ultrasonographic diagnostic criteria have been revisited, and molecular diagnostic methods are gaining importance. The growing number of promising therapeutic options that are currently being tested in clinical trials add importance to early diagnosis. This article summarizes the indications for imaging and molecular diagnostic testing and the current diagnostic criteria of ADPKD. The most important other cystic nephropathies are discussed regarding their differentiation from ADPKD.

**Keywords:** autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), diagnostic, cystic kidney disease, ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI)

**Die in den letzten beiden Jahrzehnten erzielten Fortschritte im genetischen und pathophysiologischen Verständnis zystischer Nephropathien hat sowohl auf die Klassifikation als auch auf die Diagnostik dieser Erkrankungen wesentliche Einflüsse ausgeübt. Die Entwicklung vielversprechender therapeutischer Ansätze für die in der Erwachsenenephrologie wohl bedeutendste zystische Nephropathie, die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), hat zudem ein zunehmendes Interesse an einer frühen Diagnose im Rahmen einer Screeninguntersuchung geweckt.**

Die Gruppe der zystischen Nierenerkrankungen ist sowohl ätiologisch als auch klinisch und pathologisch heterogen (Tabelle 1). Nebst den weit verbreiteten einfachen Nierenzysten, welche in aller Regel asymptomatisch bleiben und lediglich von differentialdiagnostischer Bedeutung sind, stellt die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) in der Erwachsenenephrologie die wichtigste zystische Nephropathie dar. Wir werden uns daher im Folgenden auf die Indikationen und Kriterien bei der ADPKD-Diagnostik konzentrieren und andere zystische Nephropathien insbesondere hinsichtlich ihrer Abgrenzung von der ADPKD diskutieren. Die ADPKD ist nicht nur die häufigste hereditäre Nephropathie sondern mit einer Inzidenz von 1:500 bis 1:1000 Lebendgeburten [1] auch die häufigste potentiell letale monogenetische Erbkrankheit überhaupt. Die Erkrankung wird in ca. 85% der Fälle durch eine Mutation im Bereich des *PKD1* Gens und in 15% der Fälle durch eine Mutation im Bereich des *PKD2* Gens verursacht, wobei Patienten mit einer Mutation im *PKD1* Gen in der Regel stärker betroffen sind, wenngleich der Phänotyp der beiden genetischen Varianten stark überlappt. Die Diagnose einer ADPKD wird mehrheitlich im Rahmen einer Screeninguntersuchung von Familienangehörigen betroffener Patienten gestellt, seltener als Zufallsbefund einer bildgebenden Diagnostik, gelegentlich aber auch im Rahmen der Abklärung von Symptomen wie Flankenschmerzen oder aber erst bei der Diagnose einer manifesten Niereninsuffizienz. Da sich in diesen unterschiedlichen Fällen die Vortestwahrscheinlichkeit einer ADPKD unterscheidet, muss die Indikation zur diagnostischen Untersuchung bei der Interpretation der Resultate unbedingt berücksichtigt werden.

**Ultraschalldiagnostik: nach wie vor Screeningmethode der Wahl bei ADPKD**

Die Ultraschalluntersuchung bleibt zur ADPKD-Diagnostik trotz grosser Fortschritte sowohl in der Anwendung moderner Schnittbildverfahren als auch der molekularen Genanalyse in den meisten Fällen die Methode der Wahl. Die Sonographie ist nichtinvasiv, mit keinerlei Strahlenbelastung verbunden, vielerorts verfügbar, kostengünstig und in den meisten Fällen akkurat. Bis vor kurzem wurden mehrheitlich die von Ravine 1994 vorgeschlagenen [2] altersspezifischen diagnostischen Ultraschallkriterien angewandt, welche in der ursprünglichen Beschreibung einen sehr hohen positiven wie auch negativen Prädiktivwert erreicht hatten. Da diese Kriterien jedoch anhand einer Kohorte von *PKD1* Patienten erarbeitet wurden, zeigte sich bald, dass für *PKD2* insbesondere bei jungen Patienten die Sensitivität deutlich geringer war [3]. Eine kürzlich publizierte Studie [4] hat der Tatsache Rechnung getragen, dass im Klinischen Alltag der ADPKD-Genotyp in einer Familie meistens nicht bekannt ist. Zur Erarbeitung neuer diagnostischer Kriterien wurden daher insgesamt 948 Patienten mit genetisch bestätigter ADPKD vom Typ 1 oder 2 sonographisch untersucht. Die errechneten Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener altersabhängiger "cut off"-Werte sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die im Gegensatz zu den alten Kriterien wesentlichsten neuen Erkenntnisse sind:

- 1) Es gibt bei unter 60 jährigen Patienten eine diagnostische Grauzone, in welcher eine ADPKD weder sicher diagnostiziert noch sicher ausgeschlossen werden kann. Die Wahl des diagnostischen cut off Wertes wird daher von der Indikation der Untersuchung abhängen (hohe Spezifität wichtig z.B. bei Screening für Studieneinschluss, hohe Sensitivität wichtig bei Abklärung hinsichtlich Lebend-Nierenspende).
- 2) Bei unter 30-jährigen ist mittels Sonographie kein ausreichend sicherer Ausschluss einer ADPKD möglich

### **Computer- und Magnetresonanztomographie in der ADPKD-Diagnostik**

Obwohl Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRI) in den letzten Jahren als bildgebende Methoden bei ADPKD unter anderem zur Volumenbestimmung und zur Diagnose von Komplikationen deutlich an Bedeutung gewonnen haben, wurden bis jetzt keine diagnostischen CT- oder MRI-Kriterien erarbeitet. Studien an nierengesunden Patienten haben jedoch gezeigt, dass CT [5] und MRI [6] in der Detektion kleiner Nierenzysten deutlich sensitiver sind als die Ultraschalluntersuchung (Nachweisgrenze 2mm vs. 10mm für Ultraschall). So fanden sich z.B. mittels MRI bei 18% der 18-29 jährigen mindestens zwei Nierenzysten [6]. Daraus lässt sich schliessen dass mittels CT und MRI sicherlich eine höhere Sensitivität bei der ADPKD-

Diagnostik erzielt werden könnte, welche jedoch auf Kosten der Spezifität geht, da sowohl bei Gesunden als auch bei ADPKD-Patienten mehr Zysten nachgewiesen werden (Abb. 1). Da somit insgesamt die diagnostische Wertigkeit der CT- oder MRI-Untersuchung kaum höher ist als jene der Ultrasonographie werden diese Verfahren angesichts der höheren Kosten keinen breiten Einsatz zur ADPKD-Diagnostik finden. Sinnvoll erscheint jedoch der diagnostische Einsatz von MRI oder CT bei jüngeren potentiellen Lebendnierenspendern aus einer ADPKD-Familie, bei denen mittels Ultraschall keine Zysten gefunden werden konnten, da hier eine hohe Sensitivität entscheidend ist.

Über den rein diagnostischen Nutzen hinaus erlauben MRI und CT jedoch auch eine prognostische Aussage. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bleibt bei ADPKD aufgrund der hohen Kompensationsfähigkeit der verbleibenden Nephronen über lange Zeit sehr gut erhalten und kann daher erst sehr spät im Verlauf der Erkrankung prognostisch verwertet werden. Die Volumenzunahme der polyzystischen Nieren stellt demgegenüber einen kontinuierlichen Prozess dar und es konnte gezeigt werden, dass die Volumenprogressionsrate mit dem späteren Abfall der GFR korreliert [7]. Mittels serieller MRI-Untersuchungen lässt sich die Wachstumsrate der polyzystischen Nieren schon über einen relativ kurzen Zeitrahmen hinweg bestimmen [7, 8]. Aber auch eine einmalige MRI-Untersuchung erlaubt bereits eine gewisse prognostische Aussage, indem das Nierenvolumen in Relation zum Alter des Patienten gesetzt wird (Abb. 2). Findet sich beispielsweise bei einem 35-jährigen Patienten noch ein Nierenvolumen von lediglich ca. 300 ml / Seite, so kann von einer langsamen Wachstumsrate und damit einem milden Krankheitsverlauf ausgegangen werden, während ein Nierenvolumen von 1000ml / Seite bei einem 25-jährigen Patienten einen rasch progredienten Verlauf widerspiegelt.

### **Sonderfall sporadische ADPKD**

Bei einigen Patienten findet sich trotz typischem klinischem Bild einer ADPKD keine positive Familienanamnese. In diesen Fällen einer sporadischen ADPKD handelt es sich meist um Neumutationen im *PKD1* oder *PKD2* Gen, alternativ müssen aber gerade bei nicht sehr typischem klinischem Bild verschiedene Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Es muss betont werden dass die oben beschriebenen sonographischen Diagnosekriterien für die Screeninguntersuchung bei 50%-igen Vortestwahrscheinlichkeit entwickelt wurden und daher nur bei positiver Familienanamnese gelten. Findet sich beispielsweise bei einem 25-jährigen Sohn eines ADPKD Patienten eine einzige Nierenzyste, so ist mit grosser Wahrscheinlichkeit vom

Vorliegen einer ADPKD auszugehen, während der selbe Befund bei negativer Familienanamnese aufgrund der geringeren Vortestwahrscheinlichkeit sehr viel häufiger einer einfachen Nierenzyste entspricht. Da für die Diagnose einer sporadischen ADPKD keine klaren Kriterien existieren, ist hier ein differenziertes diagnostisches Vorgehen gefragt.

### **Familiäre Abklärung bei “sporadischer” ADPKD**

Aufgrund des sehr variablen klinischen Verlaufes kann eine ADPKD, insbesondere bei Mutation des *PKD2* Gens, lange asymptomatisch und somit unerkannt bleiben. Es lohnt sich daher bei der Verdachtsdiagnose einer “sporadischen” ADPKD beide Eltern sonographisch abzuklären, nicht selten findet sich ein ADPKD-typischer Befund bei einem bis anhin asymptomatischen Elternteil. Ebenfalls lohnt sich mitunter eine Abklärung in absteigender Familienfolge. Da eine durch Neumutation entstandene ADPKD an die Kinder vererbt werden kann, kann durch Nachweis von Nierenzysten bei einem Teil der nachfolgenden Generation die Verdachtsdiagnose ADPKD erhärtet werden. Selbstverständlich setzt dieses Vorgehen das Einverständnis der zu untersuchenden Verwandten voraus.

### **Differentialdiagnostische Überlegungen bei sporadischer ADPKD**

Mögliche Differentialdiagnosen zur ADPKD unterscheiden sich je nach klinischem Kontext und werden im Folgenden kurz besprochen.

#### **Einfache Nierenzysten**

Einfache Nierenzysten finden sich bei vielen Nierengesunden und deren Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an [5, 6]. Finden sich bei einem jüngeren Patienten mit negativer ADPKD-Familienanamnese bereits mehrere Nierenzysten, so stellt sich gelegentlich die Frage ob eine ADPKD aufgrund einer Neumutation vorliegen könnte. Nebst der oben beschriebenen familiären Abklärung kann hier gelegentlich eine Suche nach extrarenalen ADPKD-Manifestationen (insbesondere Leberzysten und Zysten in anderen Organen, aber auch Mitralprolaps) weiterhelfen. Gelegentlich lässt sich aber keine eindeutige Diagnose stellen und es sind Verlaufsuntersuchungen angezeigt bzw. es kann in seltenen Fällen eine molekulare Diagnostik



(siehe unten) erwogen werden. Eine andere Situation, in welcher eine molekulare Diagnostik zur Abgrenzung zwischen ADPKD und einfachen Nierenzysten sinnvoll sein kann, stellt die Abklärung eines potentiellen Lebendspenders mit positiver ADPKD-Familienanamnese dar, der beispielsweise im Alter von 35 Jahren eine einzige Zyste aufweist.

### **Zystisches Nierenzellkarzinom**

Einfache Nierenzysten müssen ihrerseits von zystischen Neoplasien der Niere abgegrenzt werden, was anhand bildgebender Kriterien meist einfach ist, gelegentlich aber einer operativen Klärung bedarf. Auf die von Bosniak vorgeschlagenen CT-Kriterien zur Risikostratifizierung zystischer Nierenläsionen soll hier nicht näher eingegangen werden [9].

### **Erworbene zystische Nierenerkrankung ("acquired cystic kidney disease", ACKD)**

Unter der erworbenen, zystischen Nierenerkrankung („acquired cystic kidney disease“, ACKD) versteht man die Zystenbildung in Nieren mit eingeschränkter bzw. fehlender exkretorischer Funktion. Die erworbenen Zysten haben keine ursächliche Bedeutung für den Nierenfunktionsverlust, stellen jedoch einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinomes dar. Die Prävalenz der ACKD steigt mit zunehmender Dialysedauer an, eine ADKD kann aber auch bereits im prädialytischen Stadium einer Niereninsuffizienz auftreten. Meist finden sich kleinere Zysten in insgesamt geschrumpften Nieren, welche sich von den bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz aufgrund einer ADPKD in der Regel grotesk vergrößerten und mit Zysten durchsetzten Nieren einfach unterscheiden lassen. Gelegentlich können aber auch bei ACKD multiple Zysten zu einer Vergrößerung der Nieren führen und die Abgrenzung zur ADPKD erschweren. In diesen Fällen helfen wiederum eine familiäre Abklärung und die Suche nach extrarenalen ADPKD-Manifestationen oft weiter.

### **Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung**

Die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) wird durch Mutationen im Bereich des *PKHD1* Gens verursacht und ist charakterisiert durch multiple mikroskopische Nierenzysten infolge fusiformer Dilatation der Nierentubuli. Die Erkrankung wird meist bereits

pränatal oder kurz postnatal erkannt und manifestiert sich durch vergrösserte, hyperechogene Nieren (in der Regel ohne sonographisch erkennbare Zysten), Hepatomegalie mit Gallenwegsdilatation und Oligohydramnion mit konsekutiver Lungenhypoplasie. In seltenen Fällen aber treten erste Symptome erst in der zweiten Dekade auf und das sonographische Bild der Nieren kann dann eher durch makroskopisch sichtbare Zysten gekennzeichnet und schwierig von einer ADPKD abzugrenzen sein. Andererseits kann sich eine ADPKD bereits sehr früh in der Kindheit manifestieren und ist dann sonographisch ähnlich der ARPKD durch eine Hyperechogenität der Nieren charakterisiert. In diesen Fällen kann sofern weder die extrarenalen Manifestationen noch die Familienanamnese schlüssige Hinweise geben, eine genetische Abklärung weiterhelfen. Allerdings wird nur in ca. 85% der ARPKD-Fälle eine Mutation im *PKHD1* Gen gefunden [10] (zur molekularen Diagnostik der ADPKD siehe unten).

Nebst der ARPKD können selten auch andere hereditäre zystische Nephropathien wie Tuberöse Sklerose oder maturity onset diabetes of the young (MODY) Typ 5 einen der ADPKD ähnlichen renalen Phänotyp aufweisen, lassen sich jedoch meist durch die systemischen Manifestationen abgrenzen.

## **Molekulare Diagnostik**

Obwohl die für ADPKD verantwortlichen Gene 1994 (*PKD1*) bzw. 1996 (*PKD2*) beschrieben wurden, hat die molekulare Diagnostik der ADPKD bis heute einen verhältnismässig geringen Stellenwert. Dies liegt in erster Linie an der genetischen Heterogenität der Erkrankung und der Komplexität der verantwortlichen Gene. Werden beispielsweise sämtliche Fälle von Sichelzellanämie und immerhin 70% der Fälle von cystischer Fibrose durch jeweils eine einzige Punktmutation verursacht, so kann ADPKD nicht nur durch Mutationen im Bereich zweier verschiedener Gene verursacht werden, sondern es sind insgesamt 436 pathogene *PKD1*- und 115 pathogene *PKD2*-Mutationen bekannt [11]. Pathogene Mutationen kommen über die ganze Länge der *PKD1* und *PKD2* Gene vor. Insbesondere das *PKD1* Gen ist sehr gross und komplex aufgebaut und weist überdies partielle Duplikationen in Form von Pseudogenen auf demselben Chromosom auf. Keine einzige Mutation ist für mehr als 2% aller Krankheitsfälle verantwortlich und viele Gendefekte kommen nur in einer einzigen Familie vor [11]. Zur genetischen Diagnostik der ADPKD muss daher entweder auf eine Kopplungsanalyse (englisch “linkage analysis”) zurückgegriffen oder die gesamten *PKD1*- und *PKD2*-Genloci sequenziert werden.

Eine Kopplungsanalyse lässt sich nur bei grossen ADPKD Familien mit mehreren klinisch eindeutigen Erkrankungsfällen anwenden. Dabei werden (funktionell unbedeutende) DNA-Polymorphismen im Bereich des *PKD1*- und *PKD2*-Genlocus untersucht, welche aufgrund der genetischen Kopplung (“genetic linkage”) – ausser im sehr seltenen Falle einer genetischen Rekombination innerhalb des entsprechenden Genlocus – gemeinsam mit dem *PKD1* oder *PKD2* Allel vererbt werden. Korreliert ein Muster von Polymorphismen im Bereich eines der beiden Genloci in einer Familie mit dem Vorhandensein klinischer Krankheitszeichen, so kann von einer pathogenen Mutation in diesem Genlocus ausgegangen werden. Das entsprechende Muster an Polymorphismen kann dann für die Diagnostik weiterer Familienmitglieder benutzt werden.

Da häufig nicht genügend Familienmitglieder für eine Kopplungsanalyse zur Verfügung stehen, hat sich zur molekulargenetischen Diagnostik zunehmend die DNA-Sequenzanalyse durchgesetzt, wobei sämtliche codierenden Abschnitte der *PKD1*- und *PKD2*-Gene vollständig sequenziert werden. Die Sequenzanalyse ist jedoch nicht nur teuer (ca. 3000 Euro), sondern ergibt häufig keine eindeutigen Ergebnisse. In ca. 65% der ADPKD-Patienten findet sich eine Mutation, welche zu einem Kettenabbruch des codierten Proteines führt und als eindeutig pathogen gelten kann [12]. In weiteren 26% findet sich eine Punktmutation, die zu einer Aminosäuresubstitution bzw. einer Deletion oder Insertion führt. Da jedoch die *PKD1*- und *PKD2*-Gene eine hohe Zahl an Polymorphismen aufweisen und sich entsprechend bei vielen gesunden Personen Mutationen finden, ist im Einzelfall oft nicht sicher zu entscheiden ob eine nachgewiesene Mutation pathogen ist. Bei 9% aller ADPKD-Patienten schliesslich kann mittels der heute gängigen Gensequenzanalysen keine Mutation gefunden werden. Diese Fälle können durch grössere Rearrangements, Mutationen im Bereich der Promoterregion oder intronische Mutationen, die zu alternativem Splicing führen, verursacht werden.

Aufgrund der genannten Komplexität kommt die Genanalyse in der Diagnostik der ADPKD bis heute nur selten zum Einsatz. Eine Liste möglicher Indikationen für eine Mutationsanalyse findet sich in Tabelle 3. Es ist zu hoffen, dass die in den letzten Jahren erzielten grossen Fortschritte im Bereich der DNA-Sequenzanalyse (sog. „next generation sequencing“ [13]) in Zukunft die effiziente diagnostische Sequenzierung der gesamten codierenden Regionen des *PKD1* und *PKD2* Genlocus erleichtern werden. Zudem wird das Sammeln von Mutationen in einer internationalen Datenbank [14] helfen, die Pathogenität einzelner Mutationen besser zu beurteilen.

### **ADPKD-Diagnostik anhand eines proteomischen fingerprints?**

Während ADPKD genetisch äusserst heterogen ist, findet sich für alle Gendefekte ein relativ einheitlicher, wenn auch vom Schweregrad her unterschiedlich stark ausgeprägter renaler Phänotyp. Als Alternative zum relativ aufwändigen genetischen Ansatz kann daher versucht werden, die allen genetischen Defekten gemeinsamen pathophysiologischen Veränderungen auf Ebene der Proteinexpression und -Prozessierung zu detektieren. Mittels Kombination moderner elektrophoretischer und massenspektrometrischer Methoden lassen sich gleichzeitig mehrere Tausend Proteinfragmente im Urin nachweisen und quantifizieren und es liess sich zeigen, dass sich ADPKD-Patienten durch ein spezifisches Muster an Proteinfragmenten im Urin von gesunden Probanden und Patienten mit anderen Nephropathien unterscheiden (Abb. 3). Ein auf diesem Muster basierendes mathematisches Modell erreichte zur ADPKD-Diagnostik eine Sensitivität von 87.5% und Spezifität von 97.5% [15]. Bevor ein breiter klinischer Einsatz der Urinproteom-Analyse zur ADPKD-Diagnostik in Betracht kommt, muss die Methode jedoch noch weiter validiert werden.

### **Fazit für die Praxis**

Mit der möglicherweise baldigen Verfügbarkeit spezifischer ADPKD-Therapien gewinnt eine frühe Diagnostik im Rahmen eines familiären Screenings an Bedeutung. Die Ultraschalldiagnostik bleibt die Methode der Wahl zur ADPKD-Screeninguntersuchung und liefert meist einen eindeutigen Befund. Zum sicheren Ausschluss einer ADPKD bei jüngeren Patienten kann eine MRI-Untersuchung sinnvoll sein. Die molekulare Testung ist nicht nur teuer, sondern aufgrund der genetischen Komplexität von ADPKD auch oft inkonklusiv und kommt daher nur bei speziellen Indikationen wie prätransplantären Abklärungen oder zur Präimplantationsdiagnostik zum Einsatz. Eine Reihe von anderen zystischen Nephropathien muss mitunter von sporadischen ADPKD-Fällen abgegrenzt werden, wobei sich hier die diagnostischen Ultraschallkriterien nicht anwenden lassen und ein differenziertes Vorgehen unter Einbezug differentialdiagnostischer Möglichkeiten gefragt ist.

## Literaturverzeichnis

- 1) Wilson PD (2004) Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 8;350(2):151-64.
- 2) Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM (1994) Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 343(8901):824-7
- 3) Nicolau C, Torra R, Badenas C, Vilana R, Bianchi L, Gilabert R, Darnell A, Brú C (1999) Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 213(1):273-6.
- 4) Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D (2009) Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 20(1):205-12
- 5) Carrim ZI, Murchison JT (2003) The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol* 58(8):626-9
- 6) Nascimento AB, Mitchell DG, Zhang XM, Kamishima T, Parker L, Holland GA (2001) Rapid MR imaging detection of renal cysts: age-based standards. *Radiology* 221(3):628-32
- 7) Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP; CRISP Investigators (2006) Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354(20):2122-30
- 8) Kistler AD, Poster D, Krauer F, Weishaupt D, Raina S, Senn O, Binet I, Spanaus K, Wüthrich RP, Serra AL (2009) Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 75(2):235-41. Epub 2008 Oct 29
- 9) Israel GM, Bosniak MA (2005) An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 66(3):484-8
- 10) Bergmann C, Senderek J, Schneider F, Dornia C, Kupper F, Eggermann T, Rudnik-Schoneborn S, Kirfel J, Moser M, Buttner R, Zerres K (2004) PKHD1 mutations in families requesting prenatal diagnosis for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 23: 487-95.
- 11) Harris PC, Rossetti S (2010) Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 6(4):197-206
- 12) Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Bennett WM, Meyers CM, Walker DL, Bae K, Zhang QJ, Thompson PA, Miller JP, Harris PC;

CRISP Consortium (2007) Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18(7):2143-60

13) Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD (2009) Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem* 55(4):641-58

14) PKD Foundation Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Mutation Database (online), <http://pkdb.mayo.edu> (2010)

15) Kistler AD, Mischak H, Poster D, Dakna M, Wüthrich RP, Serra AL (2009) Identification of a unique urinary biomarker profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 76(1):89-96

## Tabellen:

**Tab. 1. Klassifikation zystischer Nierenerkrankungen (modifiziert nach der American Academy of Pediatrics-Klassifikation)**

| <b>Genetische zystische Nephropathien</b>                        | <b>Nicht-genetische zystische Nephropathien</b>                  |
|--|--|
| Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)       | Einfache Nierenzysten  |
| Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)       | parapelvine Nierenzysten   |
| Juvenile Nephronophthise   | Benigne multilokuläre Nierenzyste                                |
| Medullär zystische Nierenerkrankung                              | Multizystische Nierendysplasie                                   |
| Fehlbildungssyndrome (Von-Hippel-Lindau, Tuberöse Sklerose u.a.) | Markschwammniere   |
|  | Kelchdivertikel  |
|  | Erworbene zystische Nierenerkrankung (ACKD) bei Dialysepatienten |
|  | zystisches Nierenzellkarzinom                                    |

**Tab. 2. Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher diagnostischer Kriterien für ADPKD (nach Pei et al. [4]).**

| <b>Altersgruppe</b> | <b>diagnostisches Kriterium</b> | <b>Sensitivität</b> | <b>Spezifität</b> |
|---------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------|
| 15 - 29             | ≥ 1 Nierenzyste                 | 0.893               | 0.971             |
|                     | ≥ 2 Nierenzysten                | 0.848               | 0.994             |
|                     | ≥ 3 Nierenzysten                | 0.817               | 1.000             |
| 30 - 39             | ≥ 1 Nierenzyste                 | 0.980               | 0.948             |
|                     | ≥ 2 Nierenzysten                | 0.964               | 0.983             |
|                     | ≥ 3 Nierenzysten                | 0.955               | 1.000             |
|                     | ≥ 2 Nierenzysten / Seite        | 0.828               | 1.000             |
| 40 - 59             | ≥ 1 Nierenzyste                 | 1.000               | 0.939             |
|                     | ≥ 2 Nierenzysten                | 1.000               | 0.982             |
|                     | ≥ 3 Nierenzysten                | 0.970               | 0.981             |
|                     | ≥ 2 Nierenzysten / Seite        | 0.900               | 1.000             |
| ≥ 60                | ≥ 4 Nierenzysten / Seite        | 1.000               | 1.000             |



### **Tab. 3. Mögliche Indikationen für eine genetische Analyse bei ADPKD**

Abklärung potentieller Lebendnierenspende aus einer ADPKD-Familie mit nicht eindeutigen Resultaten in der Bildgebung

Beispiele:

- 20-jährig, keine Zysten in Ultraschall und MRI, eher milder Verlauf in der Familie (ADPKD durch Bildgebung nicht sicher ausgeschlossen)
- 30-jährig, eine Zyste im CT / MRI (ADPKD unwahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen)

Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung bei negativer ADPKD-Familienanamnese, jedoch atypischer klinischer Präsentation

Juvenile polyzystische Nierenerkrankung ("early onset") ohne Mutationsnachweis im *PKHD1* Gen und mit negativer ADPKD Familienanamnese

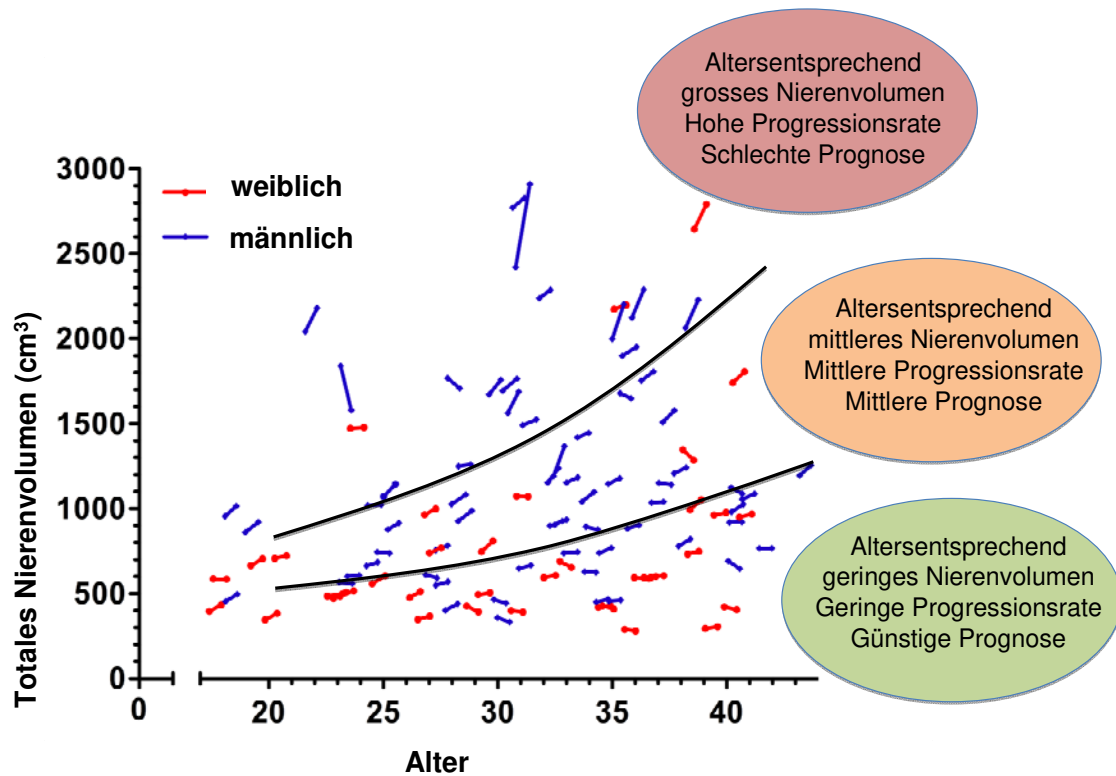
Zur Präimplantationsdiagnostik bei Familien mit sehr schwerem Verlauf

Aus wissenschaftlicher Indikation:

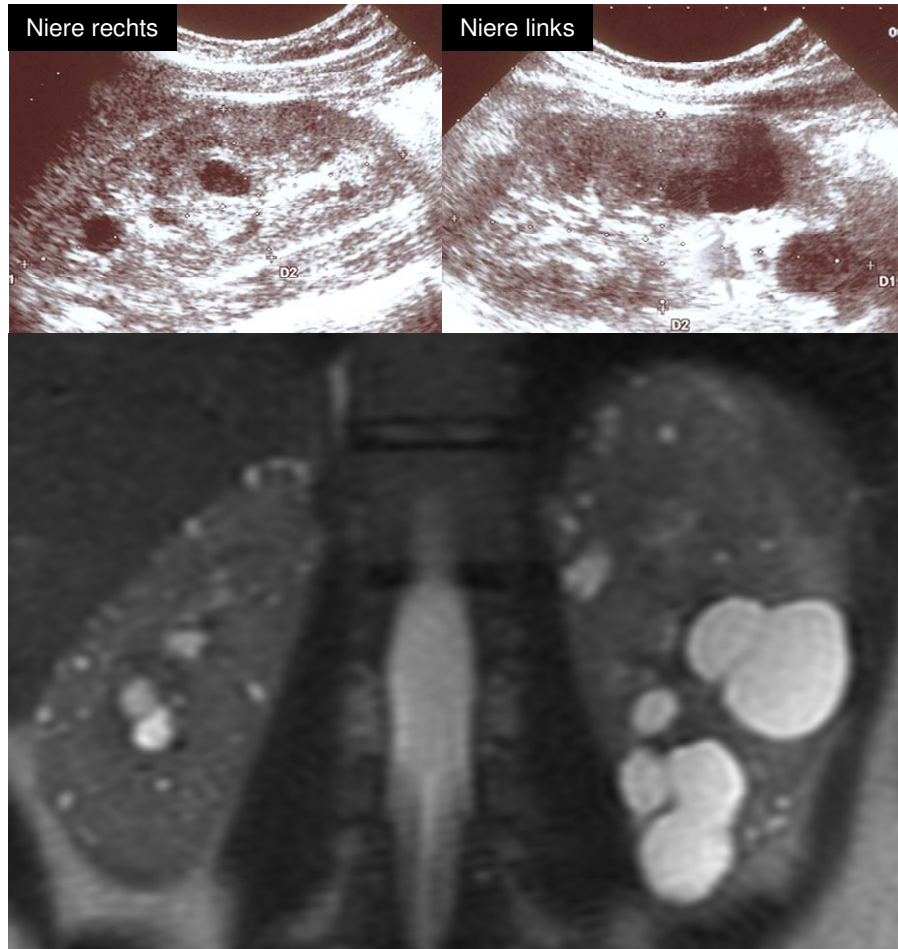
- im Rahmen klinischer Studien
- bei Familien mit schwerem Verlauf, um Mutationsvarianten zu identifizieren, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind

## Abbildungen

Abb. 1. Unterschiedliche Volumenprogressionsraten bei ADPKD und die daraus resultierenden altersabhängigen Nierenvolumina



**Abb. 2. Vergleich einer MRI- und Ultraschalluntersuchung beim gleichen ADPKD-Patienten. Mittels MRI lassen sich wesentlich mehr und kleinere Zysten detektieren.**



**Abb. 3. ADPKD ist durch einen spezifischen "fingerprint" im Urinproteom charakterisiert. Die Abbildung zeigt sämtliche im Urin nachweisbaren Proteinfragmente nach elektrophoretischen und massenspektrometrischen Eigenschaften aufgetrennt.**

